In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful













Cours de Biochimie 2eme Année de Médecine
Année Universitaire 2015 - 20116

BIOCHIMIE DES HORMONES THYROÏDIENNES

Pr M. MAKRELOUF

1

BIOCHIMIE DES HORMONES THYROÏDIENNES

- **Introduction**
- **Structure des HT**
- **Biosynthèse des HT**
- **Distribution et catabolisme**
- **Régulation de la biosynthèse**
- **Mécanismes d'action**
- **Effets biologiques**
- Exploration biochimique de la fonction thyroïdienne

2



HITORIQUE : l'identification de la thyroïde

- **2800 av JC** : présence de goitres mentionnée en Chine par l'empereur Chen-Nung.
- **1600 av JC** : traitement de goitres en Chine par des algues et des éponges marines calcifiées.
- **Ge-Khun (317-419)** médecin chinois : TRT des goitres par la poudre de corps thyroïde d'animaux

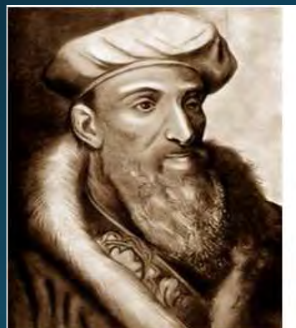


- Marco Polo (1254-1324): Le Livre des merveille : « Dans le Turkestan chinois ,il y a quelques nestoriens et jacobites qui ont une bosse sur le gosier qui tient à la nature de l'eau qu'ils boivent ».

3



Thomas Wharton (médecin et anatomiste anglais) décrit en 1656 les masses glanduleuses qui occupent la partie supérieure de la trachée. Il leur donne le nom de thyréoïde (thyreos : bouclier).



Bartholomeo Eustachi (1510 - 1574) médecin et anatomiste italien,décrit l'isthme thyroïdien dans Opuscula anatomica (1564).

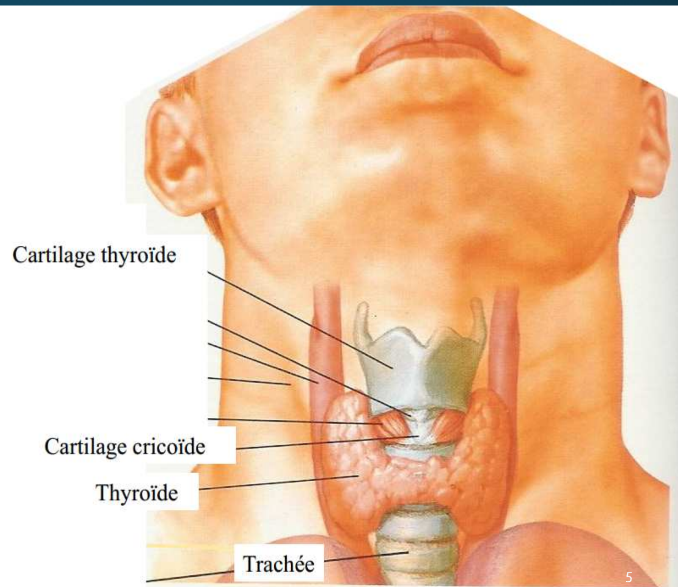


TABULÆ
ANATOMICÆ
CLARISSIMI VIRI
BARTHOLOMÆI
EUSTACHII
Quas è tenebris tandem vindicatas
ET
CLEMENTIS PAPÆ XI.
Munificentia dono acceptas,
PRÆFATIONE, AC NOTIS ILLUSTRAVIT
JOH. MARIA LANCISIUS
ARCHIATER PONTIFICIUS.
EDITIO ROMANA ALTERA.

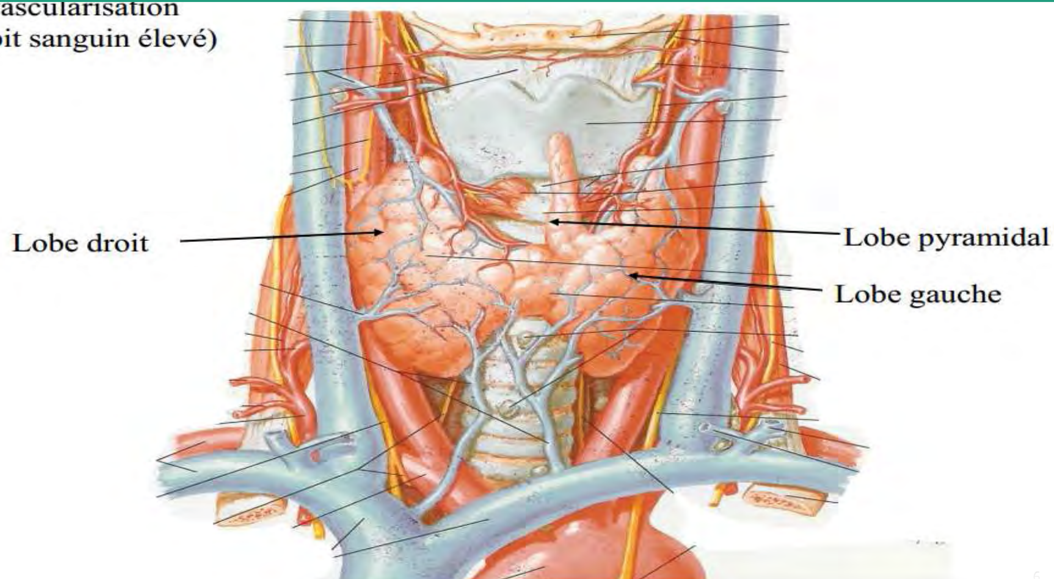
ROMÆ CIϽ IϽ CC XXVIII.
Sumptibus Laurentii, & Thomæ Pagliarini Bibliopol. sub signo Palladis.
Ex Typographia Rochi Bernabò. *Superiorum permissu.*

HORMONES THYROIDIENNES : RAPPEL ANATOMIQUE

- La thyroïde est une **glande endocrine** située dans la région cervicale médiane basse, formée de **deux lobes** reliés par un **isthme**, pesant entre 15 et 30 g.
- Elle sécrète des hormones thyroïdiennes (**HT**) sous l'action d'une hormone hypophysaire : la thyréostimuline (TSH)
- **En arrière** des lobes thyroïdiens se situent de minuscules glandes, les **parathyroïdes**, qui sécrètent **parathormone**.



HORMONES THYROIDIENNES : RAPPEL ANATOMIQUE



Embryologie thyroïdienne

- semaine 7 : la thyroïde apparaît
- semaine 10 : la thyroïde synthétise T3 et T4
- semaine 12 : la thyroïde est régulée par la TSH

- le **développement du cerveau du fœtus** et le **développement cognitif** et psychomoteur du **jeune enfant** sont corrélés à la **fonction thyroïdienne maternelle** au1er trimestre de gestation

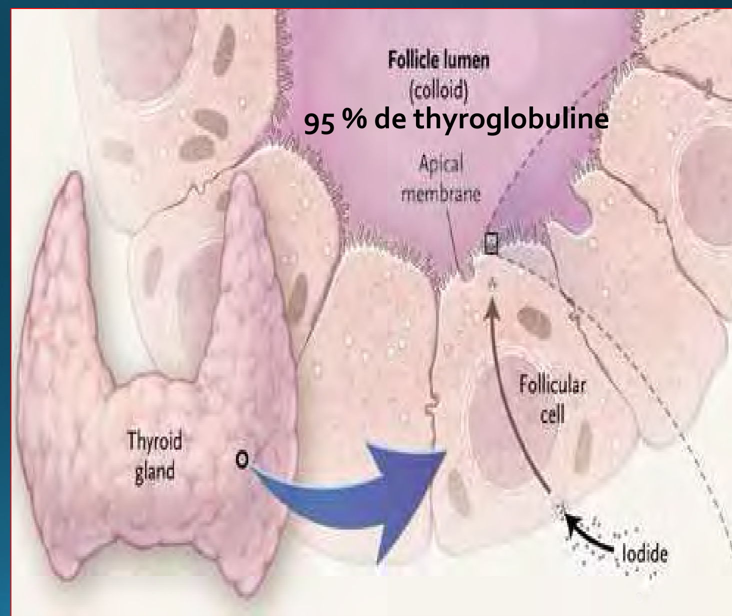


HORMONES THYROIDIENNES : RAPPEL HISTOLOGIQUE

- Elle est organisée en **follicules** d'un diamètre moyen de l'ordre de 200 micromètres.
- Les follicules sont formés par un épithélium simple de cellules folliculaires appelées : **thyréocytes**, représentant plus de **99 %** des cellules de la glande

- Les thyréocytes délimitent une cavité **- l'espace folliculaire -** contenant la **substance colloïde**.

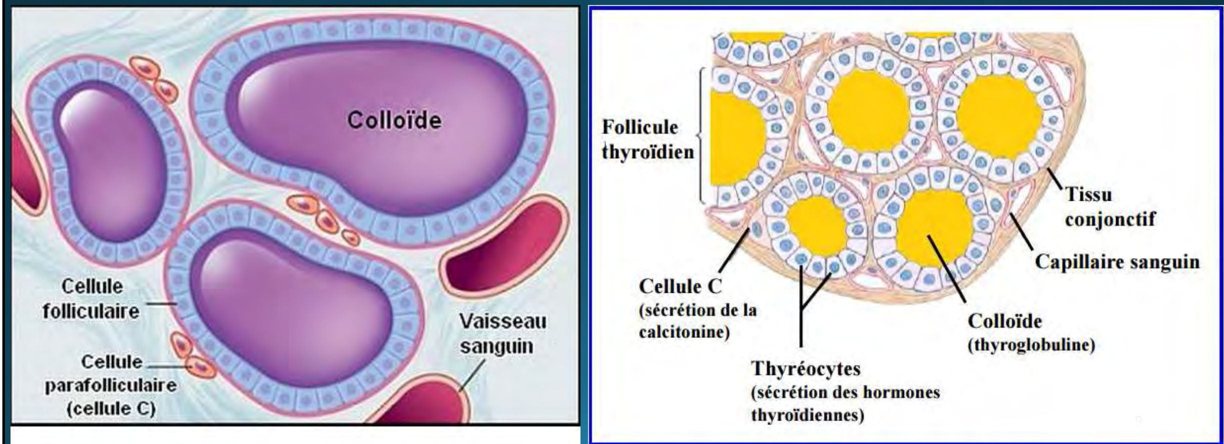
- Les thyréocytes, ont **rôle unique** : celui de **la synthèse** des **HT**



Les **thyréocytes** sont des de cellules **bipolaires** (2 pôles) : **pôle basal** et **pôle apical** à double fonctionnement :

- Exocrine vers la cavité folliculaire
- Endocrine vers la circulation sanguine.

La thyroïde comporte par ailleurs des **cellules claires** ou **parafolliculaires Cellule C** responsables de la synthèse de **thyrocalcitonine** : : 1% de la glande



la thyrocalcitonine

- la thyrocalcitonine est une hormone peptidique de 32 AA. synthétisée par les cellules C (cellules para-folliculaires) de la thyroide.
- Elle est probablement sécrétée aussi par des **cellules ectopiques** (extrathyroidiennes) : dans le cas chez les **thyroïdectomie** totale, il reste toujours une **sécrétion résiduelle** de calcitonine
- **Intervient dans la régulation du métabolisme phospho-calcique**
  - Action sur le métabolisme du calcium : rôle antagoniste de la parathormone
    - hypocalcémie
    - hypercalciurie
  - métabolisme du phosphore : Hypophosphorémiante
- Non régulé par la TSH mais par la calcémie

10

Métabolisme des hormones thyroïdiennes : La thyroglobuline (Tgb)

- La Tgb est le **constituant protéique principal** de la thyroïde : c' est une glycoprotéine synthétisée par les cellules folliculaires de la thyroïde (les thyréocytes).
- Très grosse molécule dimérique (PM= 660.000) dont le monomère contient 2750 AA.
- Elle est stockée dans la substance colloïde : réservoir extracellulaire situé à l'intérieur des follicules thyroïdiens (constitué **à 95 %** de thyroglobuline).
- Elle est le précurseur dans lequel se forment les HT, elle migre vers le pôle apical où elle apparaît sous forme de vésicules puis passe dans la lumière folliculaire
- Grâce à sa structure particulière, elle permet l'utilisation de l'iodure pour la synthèse des HT
  - L'iode se fixe sur les résidus tyrosyls.

11

Etapes de Synthèse des hormones thyroïdiennes

La synthèse des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs étapes :

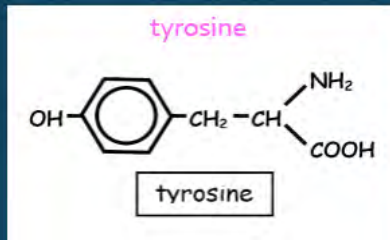
1. Captation de l'iode sous forme d'iodure : capté préférentiellement par la thyroïde
2. Fixation de l'iode (iodation) sur les groupes tyrosyl de la thyroglobuline
3. Couplage des résidu de monoiodotyrosine et un résidu de diiodotyrosine
4. Stockage : L'ensemble thyroglobuline avec ses molécules T3, T4, MIT et DIT, est stocké dans la colloïde
5. Libération des HT: Après son passage par microendocytose de la colloïde dans la cellule épithéliale, la thyroglobuline est hydrolysée par des enzymes protéolytiques (des cathepsines lysosomiques) activées par la TSH libérant ainsi les hormones thyroïdiennes T3 et T4 qui sont ensuite sécrétées dans le plasma

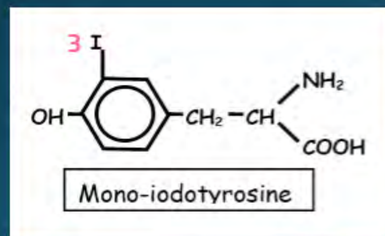
12

Iodation de la Tyrosine —> des précurseurs des Hormones Thyroïdiennes

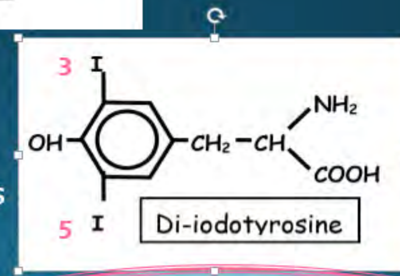
Le point de départ de la synthèse des HT est l'iodation des résidus tyrosyl de la thyroglobuline

tyrosine





Précurseurs

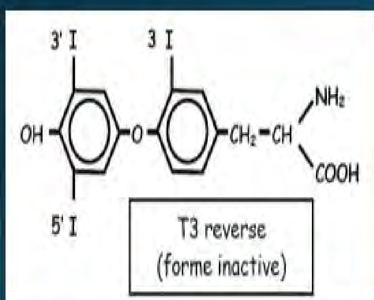


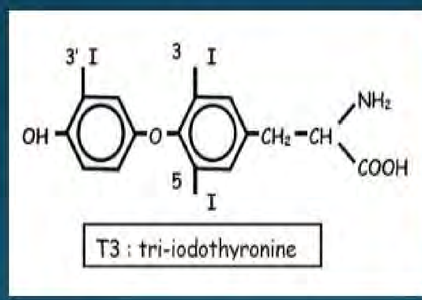
L'iodation en 3 de la tyrosine donne la MIT

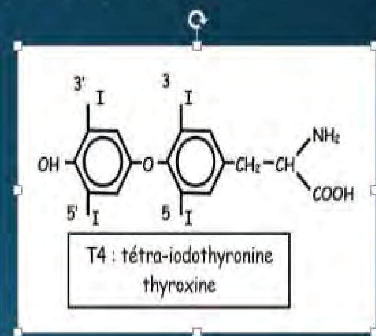
L'iodation en 3 et 5 de la tyrosine donne la DIT

Structure des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes possèdent une même structure organique : la **thyronine**, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther.



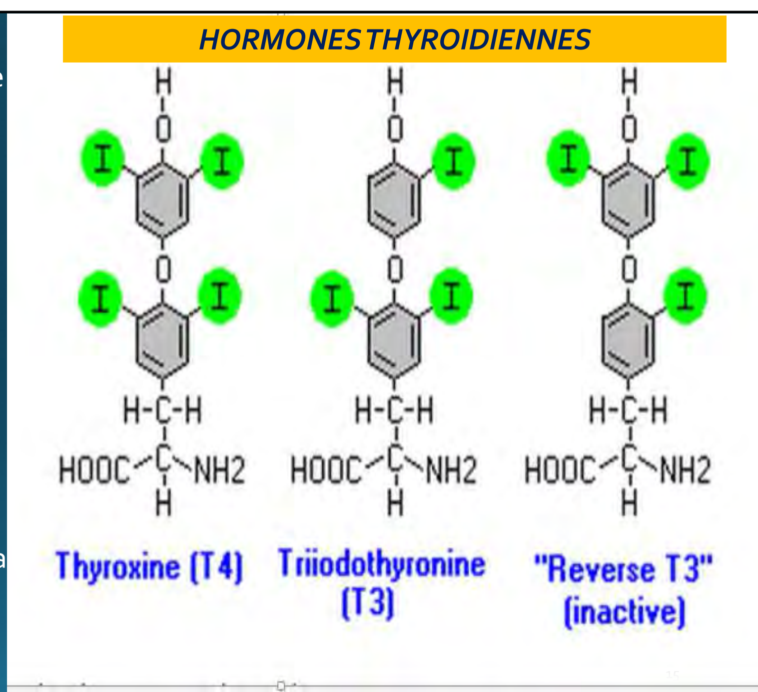




- Les hormones se différencient entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent.

14

- Les **HT** sont produites par les cellules épithéliales de la glande thyroïde : **les thyréocytes**.
- Les HT sont synthétisées par iodation d'un acide aminé, la **tyrosine** grâce à une enzyme : **thyroperoxidase (TPO)**
- Les HT sont, soit **stockées** dans la thyroïde, soit **libérées** dans la circulation sanguine où elles sont prises en charge par des **protéines de transport**
- **La majorité** des HT secrétées est sous forme **T_4**, qui est dite « **forme circulante** » alors que la **T_3** est considérée comme la « **forme active** ».



Biosynthèse des HT : Captage de l'iode (Cycle de l'iode)

- Les entrées de l'iode se font surtout par voie digestive : apport alimentaire quotidien de 50 à 150 µg).
- L'iode est absorbé sous forme d'iodures **I-** ou d'iodate **IO_3^-** par l'intestin grêle.
- Une absorption pulmonaire de vapeurs d'iode est également possible.
- L'iodure diffuse après absorption dans le plasma et les liquides extracellulaires où l'équilibre est atteint 4h après l'ingestion.
- L'épuration plasmatique de l'iodure s'effectue par la thyroïde et le rein :
- A un degré moindre, l'iodure peut être fixé par :
  - les glandes salivaires
  - l'estomac
  - les glandes mammaires
  - les plexus choroïdes
- L'élimination s'effectue **essentiellement par les urines** et pour une faible part dans les féces.
- L'élimination par **le lait** peut être importante chez la femme.

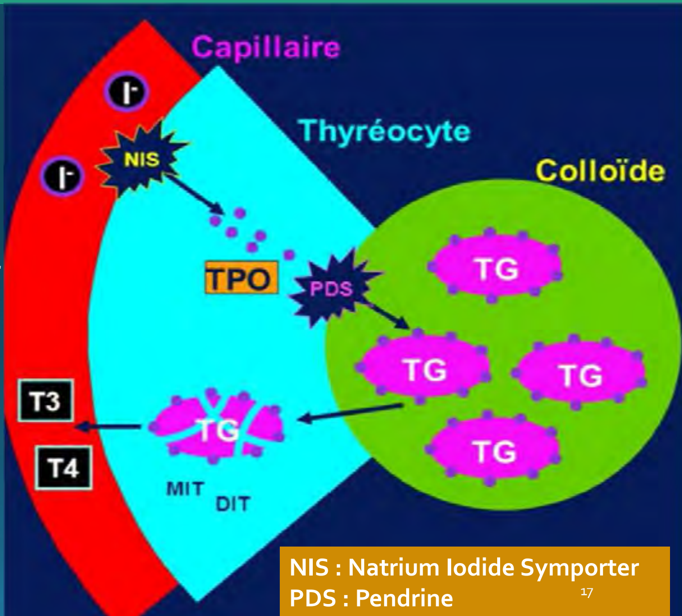
16

Cycle de l'iode : Captage de l'iode

- La captation de l'iode par le thyréocyte se fait grâce à la pompe à iodure située au niveau du pôle basal qui est en contact avec les capillaires anguins.

- Cette pompe est appelée **NIS** (Natrium Iodide Symporter). Elle est liée au **cotransport de sodium** pour la traversée de la membrane basale pour le passage dans la colloïde : l'iode pénètre dans le thyréocyte grâce a un **transporteur actif au niveau de la membrane basale** puis sort au **pôle apical par un mécanisme passif (implication de la pendrine).**

- La captation d'iodure est stimulée par la **TSH** et inhibée par le brome , le thiocyanate (SCN-) et le perchlorate **ClO4-**
- Il existe une **autorégulation** par l'iode lui-même : **la captation est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement.**

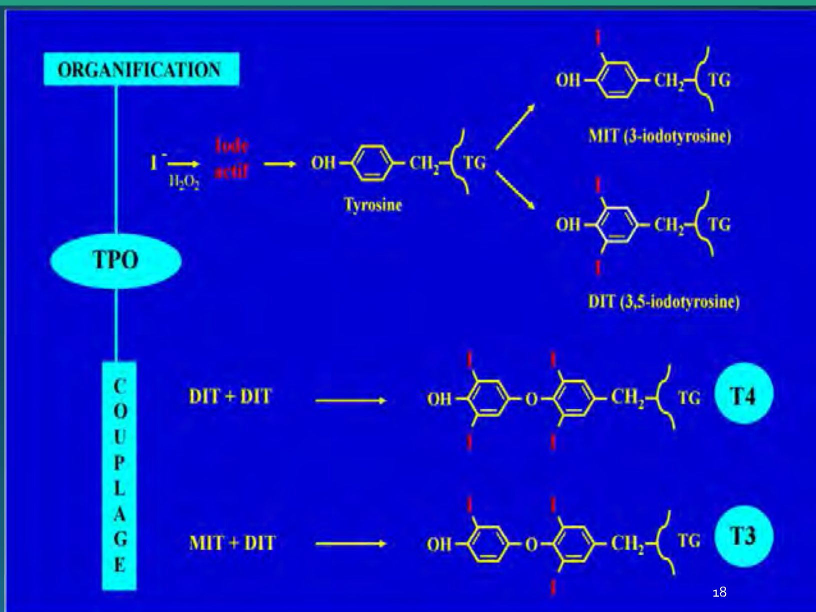


NIS : Natrium Iodide Symporter
PDS : Pendrine

17

Organification de l'iode

- La transformation de l'iode minéral apporté par l'alimentation puis capté par la thyroïde en iode organique immédiatement utilisable pour l'hormonosynthèse est sous la dépendance d'une enzyme : **thyroperoxydase = TPO (peroxydase thyroïdienne) : Les** anions iodure (I^-) sont oxydés en diiode(I2) par la thyroperoxydase.
- Il s'agit d'une enzyme spécifique liée à la membrane qui reconnaît 3 substrats : l'iode, la thyroglobuline et l'H2O2 qui optimise son activité.
- La **TSH accélère** la vitesse d'**organification** de l'iode.



18

Biosynthèse des HT : Couplage-Stockage des HT

Un résidu de MIT et un résidu de DIT se combinent pour former la **T3**, et deux résidus de DIT pour former la **T4** (thyroxine).

- **La thyroperoxydase intervient également dans le couplage des précurseurs**.
- La thyroglobuline porteuse d'HT est alors stockée dans la cavité colloïde (réserves thyroïdiennes en hormones pour environ 2 mois, pour de pallier aux variations des apports).

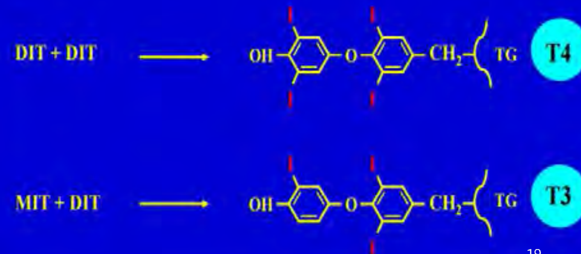
ORGANIFICATION

TPO



Rôle de la TPO : oxydation et organification de l'iode et couplage des précurseurs des HT

COUPLAGE

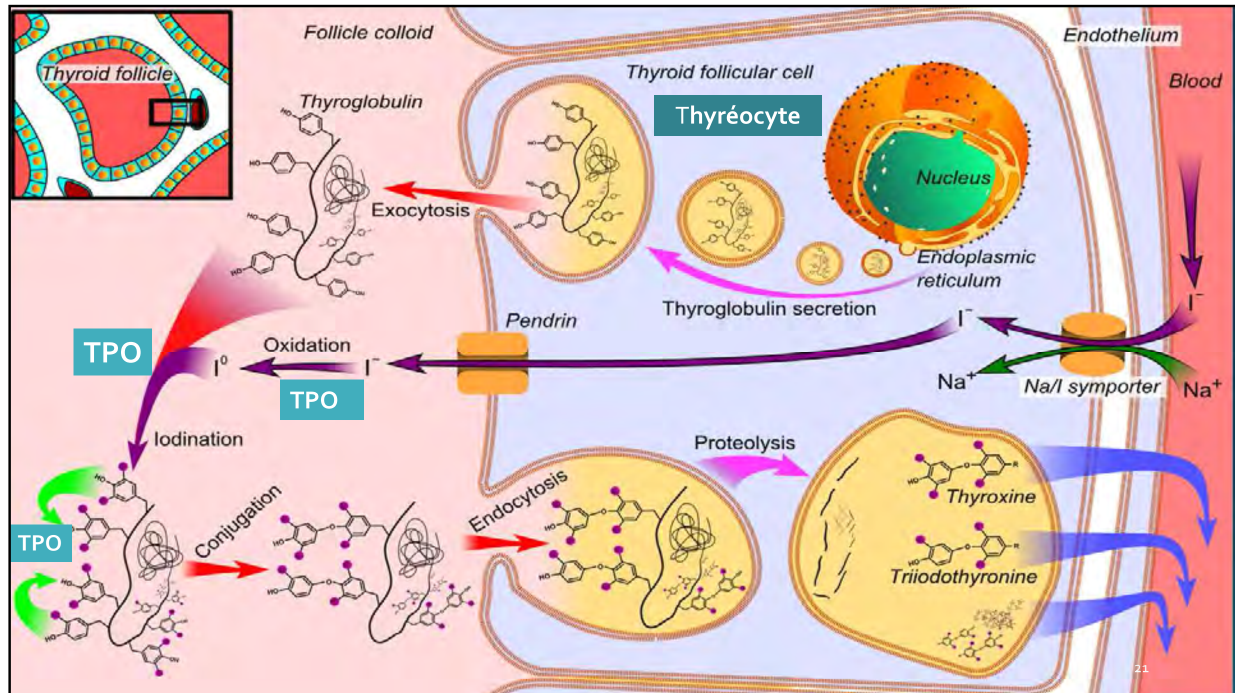


19

Libération de T3 et T4 à partir de la Thyroglobuline

- **TG réabsorbée dans le thyréocyte par pinocytose**
- **Fusion des vésicules de pinocytose avec les lysosomes contenant des enzymes protéolytiques (exo et endopeptidases)**
- **Protéolyse de la TG avec libération de T3, T4 et iodotyrosines :**
  - **. T4 : hormone majoritaire (≈ 80% de la production hormonale thyroïdienne)**
  - **. Désiodation *in situ* des iodotyrosines (recyclage de l'iode)**
- **Passage de T3 et T4 dans la circulation sanguine**

20



L'iode : besoins µg / jour

- Nouveau-né 35
- 1 à 10 ans 60-100
- Adulte 100-150
- Grossesse, allaitement 150-200

Retard mental chez les enfants nés de mères carencées en iode : jusqu'à 10 points de QI en moins



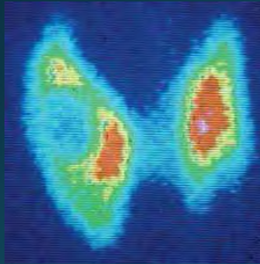
l 'iode dans l 'alimentation µg / 100 g

Algues	4500
Sel iodé	1500
Morue fraîche	500
Oeufs	50
Crustacés	30
Haricots verts	30
Laitages	20
Viande	5
Eau (régions normales)	2-15
Eau (régions à goitres)	0,1-1

Le sel de cuisine est iodé à 5 mg/kg.

22

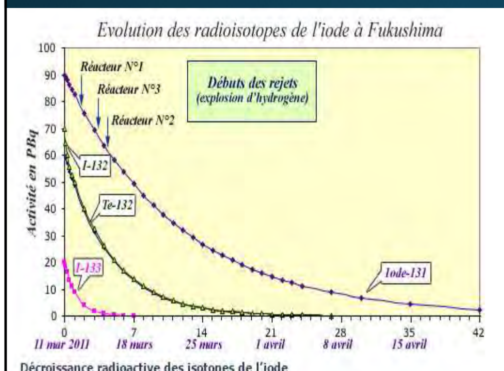




- L'iode-131 est un élément radioactif dont la période est très courte (8 j).
- c'est un des produits de fission les plus redoutés lorsqu'il est relâché par accident dans l'environnement, car il se concentre dans la thyroïde Il est extrêmement radioactif.
- En médecine nucléaire , Il est utilisé à petite doses, pour l'étude du fonctionnement de la thyroïde.:On effectue ainsi avec des gamma-cameras des scintigraphies qui permettent d'observer l'activité de la thyroïde et la présence d'éventuelles anomalies comme les nodules.
- À plus forte dose, l'iode-131 est utilisé pour les radiothérapies des cancers de la thyroïde (irathérapie)

23



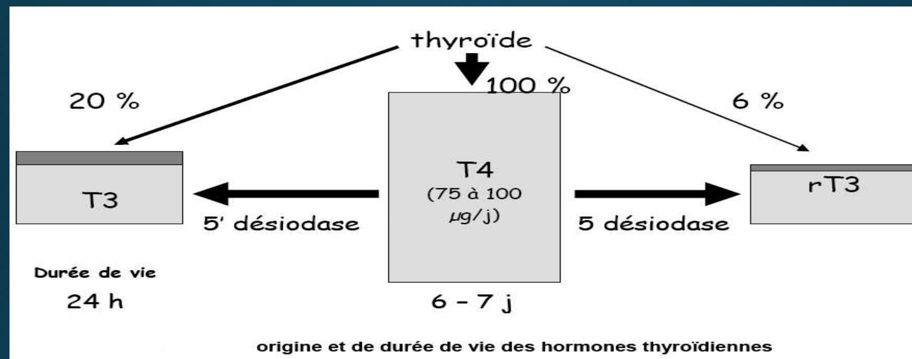


Décroissance radioactive des isotopes de l'iode

- Les épinards produits dans le nord-est du Japon ont été contaminés par de la radioactivité lors de l'accident de Fukushima en mars 2011 : des poussières radioactives ont déposé des atomes d'iode-131 sur les larges feuilles du légume.
- L'iode-131 constitue le rejet radioactif le plus redouté lors d'un accident nucléaire du fait de sa fixation par la thyroïde .Mais la quantité d'iode-131 est divisée par 2 tous les 8 jours, par 2500 tous les trimestres et au bout d'un an il n'en reste plus de traces dans les aliments.

24

DESIODATION DES HORMONES THYROIDIENNES



- Les désiodases catalysent une réaction de transhalogénation.
- La 5'désiodase transforme la 3,5,3',5' tétraïodothyronine (T4, prohormone) en 3,5,3' triiodothyronine (T3, hormone active) dans les cellules.
- La 5 désiodase transforme la 3,5,3',5' tétraïodothyronine (T4, prohormone) en 3,3',5' triiodothyronine (rT3)
- La totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne,
- La plus grande partie de la T3 (80 %) est issue de la conversion périphérique de T4 en T3 sous l'influence de la 5'-désiodase

25

DESIODATION DES HORMONES THYROIDIENNES

Les désiodases sont des enzymes du **SNC**, du **tissu adipeux**, du **foie et des reins.**

Elles participent au catabolisme des hormones thyroïdiennes et à la détoxification

- La désiodation périphérique est le fait d'enzymes :la 5' désiodase qui permet la conversion de T4 en T3 et dont il existe deux types.
- La 5' désiodase de type 1, retrouvée dans le foie, le rein, la thyroïde et de nombreux autres tissus périphériques, est fortement modulée par l'état nutritionnel.
- La 5' désiodase de type 2 est présente dans le système nerveux central, l'hypophyse et la thyroïde. Son activité est majorée en cas d'hypothyroïdie de façon à couvrir les besoins du SNC en hormones actives.
- la 5 désiodase transforme la T4 en T3 reverse, inactive.

26

Transport de Hormones Thyroidiennes

- La T4 et la T3 circulent dans le sang sous deux formes en équilibre : l'une libre et l'autre liée à des protéines de transport.
- Le principal transporteur des HT est la globuline se liant à la thyroxine : TBG (75% du transport total des HT), une glycoprotéine synthétisée par le foie.
- Les deux autres transporteurs sont la transthyrétine et l'albumine se liant à la thyroxine
- Ces protéines permettent le maintien d'un taux d'hormones libres constant protégeant ainsi le corps de toute variation abrupte.

- Chez un sujet euthyroïdien, seulement 0,02 % de la T4 est libre, le reste est lié :
  - 75-80 % à la *thyroxine binding globulin* (TBG),
  - 15-20 % à la préalbumine ou transthyrétine (TTR)
  - 5-10 % à l'albumine.
- De même seulement 0,3 % de la T3 est libre, le reste est lié :
  - 75-80 %à la TBG,
  - moins de 10 % à la TTR et
  - environ 10 % à l'albumine

27

MODE D'ACTION DESZ HORMONES THYROIDIENNES

- La T3 est 10 fois plus active que la T4 et se lie plus facilement aux récepteurs.
- La T3 se lie à un récepteur cytosolique nucléotrope ; le complexe entre dans le noyau et participe à la régulation de l'expression génique ;
- - Cette interaction déclenche la transcription de l'ADN en ARNm qui est traduit dans les ribosomes cytoplasmiques et produit des protéines spécifiques.
- Généralement les hormones thyroïdiennes agissent sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.
- Mutations inactivatrices du récepteur des HT et résistance aux HT Dans 90 % des cas, la résistance périphérique aux HT est due à des mutations, de transmission dominante, des gènes codant pour le récepteur bêta des hormones thyroïdiennes.

28

Régulation de la biosynthèse

1. **l'axe thyréotrope : La TSH agit à différents niveaux :**

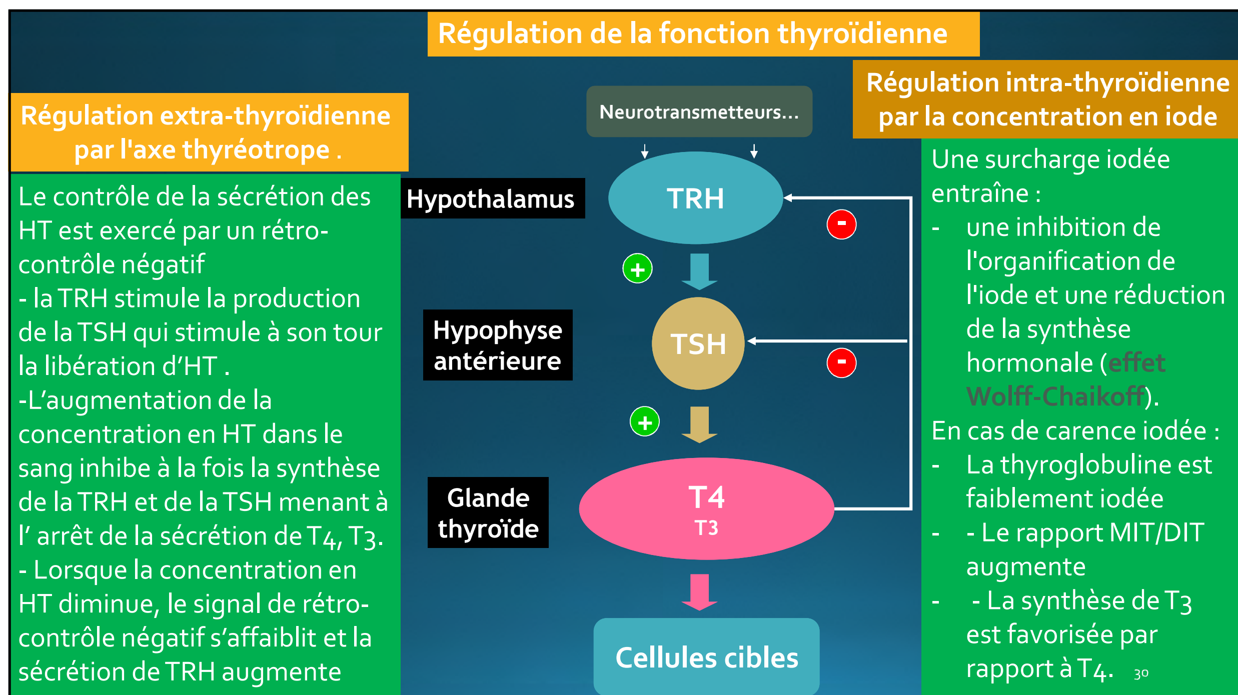
- **elle contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormono-synthèse:** capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale ;
- elle entretient le phénotype des thyrocytes en régulant l'expression et la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et de la thyroperoxydase ;
- la TSH est un facteur de croissance pour la thyroïde.
- La dopamine diminue les effets de TRH et entraîne une diminution de la sécrétion de TSH.

2. **L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant :**

- Une augmentation brutale d'iode plasmatique entraîne paradoxalement : un blocage de la captation de l'iode , de la synthèse et de la sécrétion des HT : **effet Wollf-Chaikoff**
- une plus grande sensibilité des thyréocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode : la captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et Inversement.

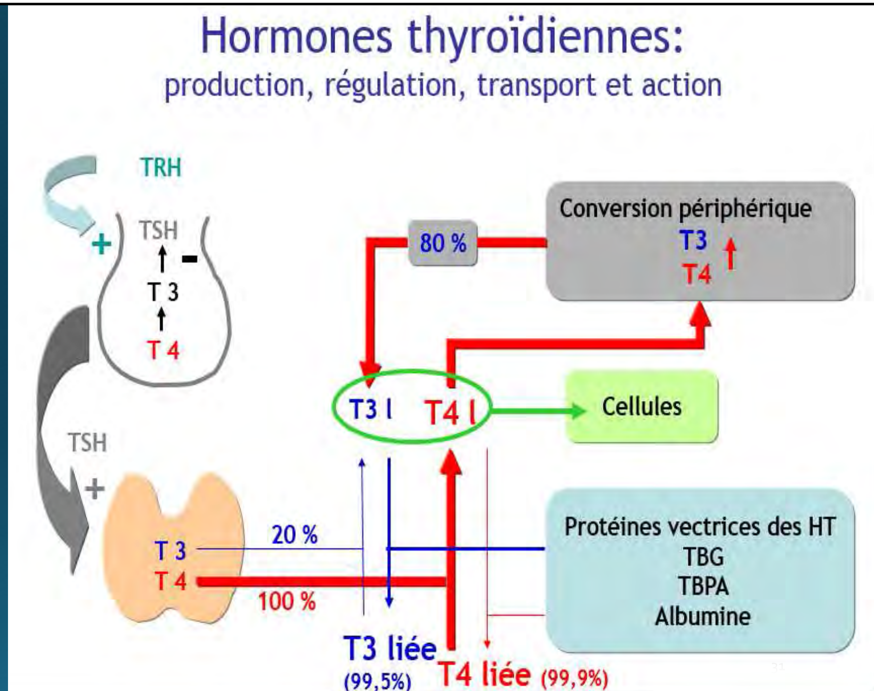
2. **L'état nutritionnel** : conditionne le niveau de désiodation périphérique. En cas de jeûne, de dénutrition ou d'hypercatabolisme, l'iodotyrosine déshydrogénase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de ceux de T3 reverse.

29



3 messages à retenir de ce schéma sur la production, le transport et le devenir périphériques des hormones thyroïdiennes:

1. Entre 99,5 et 99,9 % des HT circulent dans le sang liées à des protéines vectrices
2. L'essentiel (80 %) de la T3 provient d'une conversion périphérique cellulaire de T4 en T3
3. Ce sont les fractions libres qui agissent au niveau cellulaire

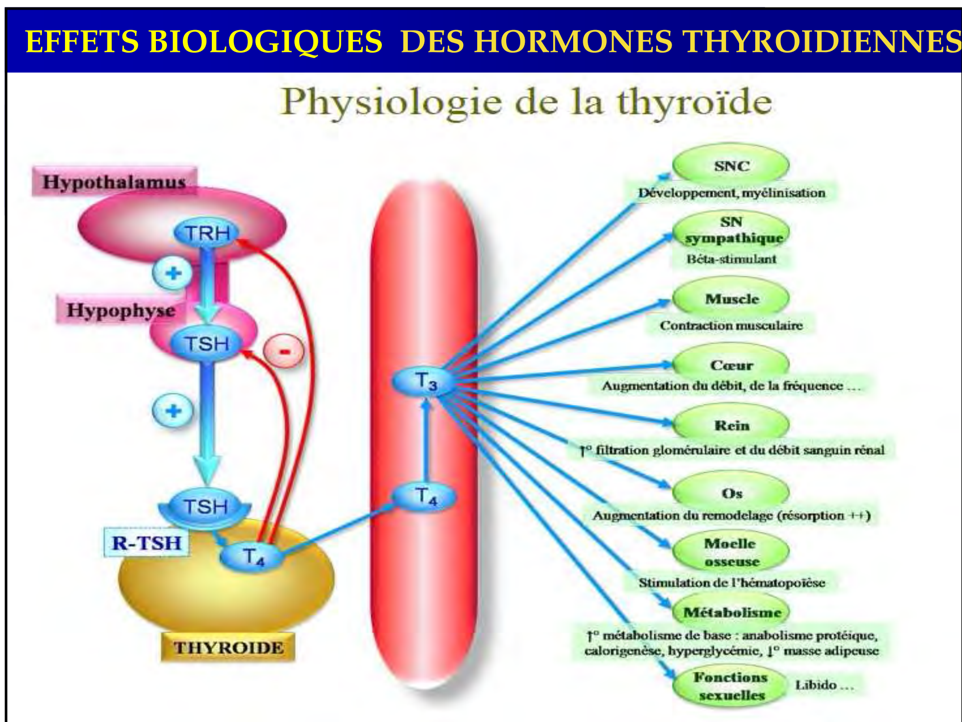


CATABOLISME des HORMONES THYROIDIENNES

La dégradation des HT se fait au niveau du foie et du rein par diverses voies :

- **conjugaison (puis excrétion biliaire),**
- **désiodation périphérique**
- **La T3 est transformée par désiodation en diiodo-thyronine inactive.**
- **La T3 et la T4 sont de plus inactivées par glucuronoconjugaison et sulfatation au niveau de la cellule hépatique.**
- **La chaîne latérale alanine des HT peut être désaminée puis décarboxylée puis oxydée formant TRIAC (triodo-acetic-acid) et TETRAC (tetraiodo-acetic-acid) une activité thyromimétique (utilisation pharmacologique).**
- **15% des dérivés sont éliminés dans les selles.**

32



EFFETS BIOLOGIQUES DES HT

- La T3 exerce des actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire (potentialisation des récepteurs adrénergiques et des pompes ioniques, facilitation du passage de substrat énergétiques tels que le glucose et les acides aminés).
- Les hormones thyroïdiennes sont des découplant de la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui entraîne une activation des oxydations respiratoires, sans synthèse supplémentaire d'ATP, mais avec production accrue de chaleur.
- Cette activation des oxydations cellulaires entraîne l'activation des voies métaboliques énergétiques : glycolyse et lipolyse.

Effets biologiques des HT sur la Croissance et développement du squelette

- **Pendant la période foetale**, les HT ne sont pas nécessaires à la croissance mais à la **différenciation et à la maturation osseuse** : leur absence provoque un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires (aspect dysgénésique).
- **Durant la période postnatale**, les HT deviennent indispensables à la croissance et à la maturation et la différenciation osseuses :

- Les **HT** agissent en synergie avec GH : la **GH** favorise la chondrogénèse et la croissance du cartilage, tandis que les HT permettent la maturation et l'ossification du cartilage .En outre, les HT favorisent la sécrétion de GH et potentialise les effets de l'IGF (insulin-like growth factor).

- L'**hypothyroïdie** durant l'enfance aboutit à **un nanisme dysharmonieux**.

- Chez l'adulte l'**hyperthyroïdie** s'accompagnant d'un **risque d'ostéoporose**.

Effets biologiques sur le SNC

Le rôle des HT est primordial en particulier durant **les premiers mois de vie**.

- Elle participe aux mécanismes de **maturation** et de **mise en place des connexions neuronale** ainsi qu'à la **myélinisation.**
- Une carence durant cette période s'accompagne d'un **retard mental** pouvant être sévère (crétinisme) : Interet du **dépistage néonatal** systématique++.
- L'excès d'hormones thyroïdiennes est également **délétère** : la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale.
- Chez l'adulte, les HT participent également au fonctionnement du SNC :
  - hypothyroïdie pouvant s'accompagner d'un ralentissement et de somnolence,
  - l'hyperthyroïdie étant caractérisée par une excitabilité et une irritabilité.

Effets biologiques des HT sur les métabolismes

1. Métabolisme basal :

Les HT augmentent la thermogenèse obligatoire et la VO2 : elles activent la pompe Nan/K* ATPase consommatrice d'énergie et productrice de chaleur

- I 'hypothyroïdie peut s'accompagner de frilosité
- I 'hyperthyroïdie est caractérisée par une thermophobie.

2. Métabolisme glucidique :

- Les HT potentialisent l'action hyperglycémiante de I 'adrénaline et les effets de l'insuline sur la synthèse du glycogène et sur l'utilisation du glucose
- **A forte dose**, les **HT** sont hyperglycémiantes : elles majorent l'absorption intestinale des glucides et favorisent la production hépatique de glucose.
- En outre, les HT inhibent l'action de l'insuline en accélérant sa dégradation

3. Métabolisme lipidique :

- **Théoriquement**, les HT stimulent le rnétabolisme lipidique, cad la synthèse des lipides, leur mobilisation et leur catabolisme : Mais, c'est **la dégradation** qui est favorisée.
- l'excès des HT provoque une diminution des réserves lipidiques et des taux plasmatiques de TG, phospholipides et cholestérol.
- Au final, les HT exercent un effet **hypocholestérolémiant :** devant toute hypercholestérolémie, il faut de rechercher des **signes d'hypothyroïdie**

Effets biologiques des HT sur les métabolismes

4. Métabolisme protéique :

- Les **HT** augmentent la **synthèse** protéique mais ont aussi un **effet catabolisant**, qui devient prépondérant à doses supra physiologiques.
- A faible dose, il y a un ralentissement de la synthèse protéique et un retard du catabolisme protéique.
- A forte dose, il y a augmentation du catabolisme des protides par augmentation de la synthèse d'enzymes protéolytiques : amaigrissement et augmentation de I 'excrétion urinaire azotée.

5. Métabolisme hydro minéral

- Les HT augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal : **L'hypothyroïdie s'accompagne ainsi d'oedème**.
- Les HT participent à la régulation du métabolisme phosphocalcique.
- En cas **d'hyperthyroïdie** : augmentation de I **'excrétion urinaire** du phosphore et du calcium pouvant conduire à une raréfaction osseuse et à des **fractures pathologiques**

Effets tissulaires des HT

Au niveau cardiaque :
- les HT exercent un effet chronotrope positif et inotrope positif.
- . L'hypothyroïdien est bradycarde
- le l'hyperthyroidien est tachycarde

Au niveau musculaire : les HT contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine `:
- La carence en HT s'accompagne d'une augmentation de volume des muscles squelettiques (infiltrés par des substances mucoïdes).
- L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une hyperexcitabilité musculaire et d'une amyotrophie dans les formes sévères.

Au niveau du tube digestif : les hormones thyroïdiennes favorisent le transit : l,hypothyroïdie peut s'accompagner de constipation

Les HT participent à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer, l'hypothyroïdie s'accompagnant d'une **anémie.**

Effets physiologiques des hormones thyroïdiennes

organe	effets	mécanisme
Cœur	chronotrope + inotrope + (↑débit cardiaque) (↓ résistances vasc. périphériques) ➔augmentation de la pression artérielle ➔sensation de chaleur (vasodilatation)	augmente le nombre et l'affinité des récepteurs beta augmente la réponse aux catécholamines circulantes augmente la proportion des chaînes de myosine α (activité ATPase élevée)
Système nerveux	développement adulte	favorise un développement normal chez le fœtus augmente le nombre de récepteurs beta-adrénergiques maintien l'éveil, une humeur normale, mémoire
Système nerveux périp.	métabolique	augmente la vitesse de conduction nerveuse
Poumons	développement	maturation fœtale normale
Os	développement	favorise une croissance normale du squelette
Dents	développement	favorise une croissance normale
Muscles	catabolique	augmente le catabolisme protéique
Intestin	métabolique	augmente la sécrétion et la motilité
Fonction Sexuelle	métabolique	permet le maintien d'une libido normale femme : maintien d'un cycle normal

Classifications des pathologies thyroïdiennes

Pathologies fréquentes : **2% population**

A- Hyperthyroïdies : Hyperproduction d'hormone thyroïdiennes

1) Maladie de Basedow
2) Thyroïdite du post-partum (après accouchement)
3) Hyperthyroïdie induite par l'iode
4) Hyperthyroïdies nodulaires autonomes
5) Autres causes d'hyperthyroïdies : HyperTsecondaire, HyperT factice,etc ….

B - Hypothyroïdies : Déficit en HT par ***atteinte primitive*** de la glande thyroïdienne (hypothyroïdie périphérique ou primaire) ou atteinte centrale (hypothyroïdie secondaire): atteinte hypothalamo-hypophysaire .

1) Hypothyroidie congénitale
2) Hypothyroïdies auto-immunes :
   a. Thyroïdite de Hashimoto
   b. Thyroïdite silencieuse du post-partum
3) Syndrome de T3 basse
4) Hypothyroïdies iatrogènes
5) Syndrome de résistance généralisé aux HT
6) Hypothyroïdie centrale

C - Cancers thyroïdiens : papillaire, folliculaire, médullaire

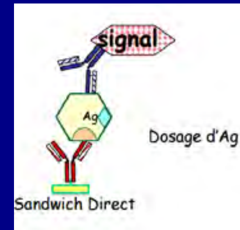
Exploration biochimique de la fonction thyroïdienne

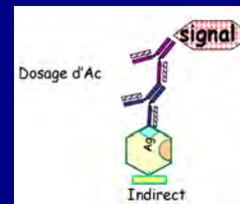
L'exploration biochimique de la fonction thyroïdienne intervient en complément de l'examen clinique. Elle permet :

- - De confirmer les situations d'euthyroïdie, d'hyperthyroïdie, ou d'hypothyroïdie (diagnostic positif).
- - D'aider à l'enquête étiologique pour préciser l'origine auto-immune, iatrogène, génétique de l'affection (Dg étiologique).
- - D'effectuer la surveillance de la dysfonction, ou de la pathologie tumorale.
- - Suivi thérapeutique : efficacité du TRT, surveillance des récidives

Dosage de la TSH

- Le paramètre le plus discriminant de dépistage d'une dysthyroïdie fonctionnelle périphérique : - ↘ = **hyperthyroïdie**, ↗ = **hypothyroïdie**
- Lorsque la TSH est perturbée de façon isolée , T3 et T4 libres normales : Dysthyroidie fruste (infraclinique)
- Hypothyroidie fruste : taux de la TSH ↗
- Hyperthyroidie fruste : taux de la TSH ↘
- Examen de première intention
- Dosage: méthodes immunométriques
- 02 Ac anti -TSH en excés (2 epitopes ≠)
  - 1 Ac anti -TSH fixé sur support
  - 1 Ac anti -TSH marqué : selon le marqueur
    - * enzyme (immunoenzymologie)
    - * élément radioactif (radio-immunologie)
    - * substance Fluorescente (immunofmuorescence)
    - * substance Luminescente (immunoluminescence)





- Les dosages actuels sont ceux de 3ème génération =TSH US (Ultra Sensible).
- **Le dosage n'est pas affecté par le sexe, le caractère pulsatile ou les variations nycthémérales**.

Test à laTRH (Thyrolibérine)

- Test de stimulation (dynamique) de la sécrétion de TSH par injection intraveineuse (IV) de 250 ug de TRH : dosage de la TSH avant et après IV
- Ce test permet de préciser le niveau périphérique ou central d'une hypothyroidie : **intérêt surtout dans les cas limites d'hypothyroïdie**
- sujet normal: taux de la TSH après stimulation `10 fois le taux de la TSH basale
- En cas d'hypothyroïdie primaire: on observe une réponse exagérée de la TSH avec un taux de base élevé ou modérément élevé.
- Hypothyroïdie d'origine hypophysaire : on observe un taux de base et une réponse de la TSH abaissés.
- Hypothyroïdie d'origine hypothalamique: On observe un taux de base faible ou normal et une réponse retardée de la TSH
- Ce test est de moins en moins utilisé depuis l'utilisation de dosage
- TSH US

Dosage des Hormones Thyroidiens : T3, T4

- Plus de 99% des HT sont liées à des protéines de transport
- Seule la fraction libre est active : Fractions libres (T3 libre ou fT3, T4 libre ou fT4)
- **Avantage du dosage des hormones sous formes libres :**
  - Les formes libres sont les formes actives.
  - La concentration plasmatique de TBG la/(principale proteine de transport des HT) est augmentée par les estrogènes et diminuée par les androgènes.
  - la contraception par des estroprogestatifs qui augmentent sensiblement la TBG circulante et, par voie de conséquence, le taux de T4 totale.

Dosage de la T4 libre (fT4)

Son dosage vient en 2ème position (intention) après celui de la TSH :

1. définit la profondeur de l'atteinte fonctionnelle périphérique:
   - Taux normal (+ TSH perturbée)= **dysthyroïdie fruste**
   - ↗ ou ↘ = **hyper ou hypothyroïdie patente**

2. oriente vers une **dysthyroïdie atypique**
   - TSH N ou basse + fT4 basse:
     ➔ Hypothyroïdie centrale = insuffisance thyréotrope
   - TSH élevée + fT4 élevée:
     ➔ adénome thyréotrope (hypophyse)
     ➔ résistance aux HT (hypophyse)

La valeur de T4 est moins précise que celle de la TSH pour évaluer l'état de la fonction thyroïdienne .

Dosage de la T3 libre (FT3)

- Dosage de T3 Libre sérique: reflet **imparfait** de la fonction thyroïdienne. Elle fait partie des dosage de 3ème intention
- De très nombreuses situations perturbent l'évaluation et la production de la T3 :
  - médicaments
  - surcharge iodée
  - maladie sévère aiguë ou chronique
  - dénutrition, stress.
- Intérêt du dosage de la T3 libre:
  - diagnostic de certaines formes d'hyperthyroïdie à T3, surtout l'adénome toxique, avec une sécrétion préférentielle voire isolée de T3 (TSH ↘, T4 libre N et T3 libre ↗).
  - syndrome de T3 basse (déficit en désiodases)
  - suivi thérapeutique des dysthyroidies

Dosage des Anticorps anti-peroxydase (Ac anti-TPO)

- **Intérêt étiologique (Dg étiologique)** en cas **d'hypothyroïdie** patente ou infra-clinique: **marqueur d'auto-immunité thyroïdienne**
  - **Ac anti-TPO + : définit le caractère définitif et non réversible de l'hypothyroïdie**
  - diagnostic d'une thyroïdite auto-immune sous-jacente associée à une surcharge iodée (produits de contraste, amiodarone)
  - oriente vers l'origine immunologique d'une hyperthyroïdie
- Intérêt prédictif dans l'hypothyroïdie infra-clinique: le risque d'évolution vers une hypothyroïdie patente:
  - risque < 3 % à 1 an si Ac anti-TPO –
  - risque > 5 % à 1 an si Ac anti-TPO +
  - risque d'autant plus élevé que titre d'Ac anti-TPO élevé
- **Peu d'apport** dans la démarche diagnostique : La **prévalence des Ac anti** TPO, dans la population générale sans anomalie thyroïdienne, est de **12 %**
- **peu d'interêt sur stratégie thérapeutique ou la surveillance**.

Dosage des anticorps anti récepteur de la TSH

- Ces anticorps se lient aux récepteurs TSH qui se trouvent sur les cellules qui produisent des HT, peuvent imiter l'action de la TSH et provoquer une hyperthyroïdie ce qui entraîne une production anormalement élevée de T3 et T4 : ex **la maladie de Basedow**
- intérêt diagnostique dans la maladie de Basedow de diagnostic incertain.
- 70 à 100 % de Basedow non traitéé.
  - utile dans la surveillance des patients basedowiens traités par les anti thyroïdiens de synthèse (ATS) : leur persistance au cours du trt médical = une forte probabilité de **rechute précoce** après arrêt du trt (**valeur pronostique)**
- Leur présence chez une femme enceinte ayant présenté une maladie de Basedow fait craindre leur passage transplacentaire et une hyperthyroïdie néonatale (risque de thyrotoxicoses in utéro et néo-natale)

Autres dosages biologiques

- Thyroglobuline
- Calcitonine
- Iode
- Ac anti-thyroglobuline
- Etude génétique: Recherche de mutations sur gènes:
  - RET
  - Récepteur à TSH
  - Récepteur aux hormones thyroïdiennes

Le dosage de thyroglobuline (Tg)

- La Tg est **marqueur tumoral** essentiel du **suivi** des cancers thyroïdiens **différenciés de souche folliculaire**.
  - Marqueur sensible et spécifique: reflète la masse du tissu thyroïdien différencié et le degré de stimulation des récepteurs de la TSH.
  - Intérêt: après thyroïdectomie totale, la persistance ou la réapparition de taux normaux ou élevés signe l'existence de métastases.
- La Tg n'est pas un paramètre diagnostique de cancer thyroïdien : ne jamais doser la Tg dans le cadre d'un dépistage ou de bilan « étiologique » de nodules thyroïdiens
  - Tg ↗ dans:
    - goitre simple
    - goitre homogène
    - dysthyroidies …
- *Intérêt aussi dans le diagnostic des thyrotoxicoses factices où la Tg est effondrée*

Dosage de calcitonine plasmatique

- **Marqueur** tumoral de **diagnostic**, de **dépistage** et de **suivi thérapeutique** du cancer **médullaire** de la thyroide (CMT).
- **CMT: 5 à 10 % des cancers thyroïdiens.**
- Paramètre de très bonne sensibilité et bonne spécificité
- Dosage de base ou après stimulation par la pentagastrine
- Test de stimulation (test dynamique) par la pentagastrine (Pg) : Injection de 0,5 µg/kg de poids de Pg,prélèvements 0 et 10 minute

  une CT basale ≥ à 30 pg/ml + une réponse de la CT sous Pg ≥ 200 pg/ml sont hautement prédictives d'un CMT

- Intérêt: **Kc médullaire à cellules C** en association avec l'**ACE** (antigène carcino-embryonaire) sécrété par les cellules cancereuses.
- Ce paramètre participe aussi au dépistage des formes familiales de CMT et à leur exploration : **25 %** des CMT sont des formes héréditaires familiales liées à des mutations germinales du proto-oncogène RET.

Paramètres peu utiles

- **Iode: Iodémie et/ou Iodurie**
  - L'iodémie et l'iodurie sont encore utiles dans l'exploration :
  - des surcharges iodées (prise médicamenteuse, ex : amiodarone).
  - des goitres avides d'iode par fuite urinaire d'iodure.
  - Valeurs de référence :
    - Iodémie : 350 à 800 nmol/l - Iodurie 300 à 2000 nmol/24 h.

- **Ac anti-thyroglobuline: thyroidites autoimmunes**
  - moindre sensibilité et spécificité par rapport aux Ac anti-TPO
  - Intérêt du dosage des anticorps anti-Tg :
    - suivi **thyroïdite d'Hashimoto** (hypothyroidie)
    - **Dg différentiel** : suspicion de maladie thyroïdienne auto-immune à anti-TPO négatifs.

Etude génétique: prescription spécialisée

- **gène RET (10q11.2) :** les mutations de ce gène sont responsables de
  - **Formes familiales de CMT** (cancer médullaire de la thyroïde)
  - de Néoplasies Multiples Endocriniennes de type 2a ou 2b : **NEM2**
  - les NEM2 associe au CMT un phéochromocytome dans 20 –50 %.

- **gène du récepteur à TSH** (*TSHR* ; 14q31) : des mutations du gène du récepteur de la TSH entraînent la résistance à la TSH qui est responsable d'une diminution de la production d'hormones thyroïdiennes.

- **gène du récepteur aux hormones thyroïdiennes** dont les mutations sont responsables du syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes : maladie héréditaire de transmission autosomique dominante caractérisée par l'insensibilité de tissus, à une stimulation thyroïdienne

Exemples de Pathologies Thyroidiennes

1 - Hyperthyroïdies

- Hyperproduction d'hormone thyroïdiennes = thyrotoxicose
- Prévalence de 0.3 – 2% avec incidence plus élevée chez la femme.

Symptomatologie: symptômes de thyrotoxicose

- Amaigrissement
- Palpitations et tachycardie
- Diarrhées
- Tremblements, agitation, irritation
- Hypersudation, thermophobie

Etiologies:

- Auto-immune
- Nodulaire autonome

Hyperthyroïdie auto-immune

- Maladie de Basedow
- Thyroïdite du post-partum
- Hyperthyroidie induite par l'iode

Maladie de Basedow

- La plus fréquente
- Touche la femme jeune
- Auto-anticorps anti-TSH
- Clinique: thyrotoxicose, exophtalmie,goitre bilatérale
- Prédisposition familiale
- Associée à d'autres maladies auto-immunes
- **Risque du passage transplacentaire des auto-AC**

Thyroïdite du post-partum

- Assez fréquente: 10% parturientes
- Survient après accouchement
- Hyperthyroidie transitoire suivie hypothyroïdie
- le plus souvent discrète et guérissant sans séquelles
- Peut récidiver après chaque grossesse

Hyperthyroidie induite par l'iode

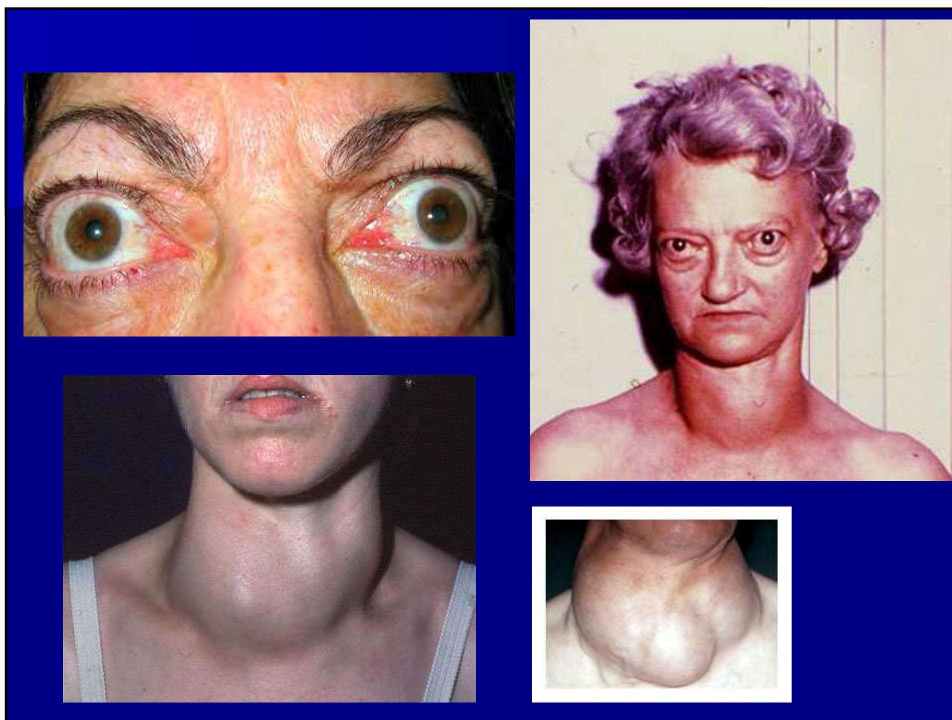
- Sur une thyroïde normale : la surcharge iodée est responsable de « l'effet Wolff Chaikoff » :baisse transitoire de l'hormonosynthèse, qui est suivi d'un retour à la normale appelé «échappement à l'effet Wolff Chaikoff »

- Sur une thyroïde pathologique : une surcharge iodée peut avoir des effets opposés: hypothyroïdie (absence d'échappement à l'effet Wolff-Chaikoff) ou hyperthyroïdie (pas d'effet Wolff Chaikoff)

EX : Apport d'iode à forte doses d'amiodarone (antiarythmique) peut déclencher une hyperthyroïdie chez les sujets prédisposées

Hyperthyroïdies nodulaires autonomes

- Mutation somatique affectant l'activité GTPasique de la s/u α du récepteur de la TSH
- Nodule unique :adénome toxique
- Nodule multiple: goitre multinodulaire
- Nodule froid fixe l'I^{131} : cellules différenciées synthétisant les HT hormones thyroïdiennes
- Nodule froid: ne fixe pas l'I^{131}, cellules non différenciées immatures : faire suivi par cytoponction car risque de Kc



Diagnostic biologique des hyperthyroïdies

TSH	FT4	FT3	Pathologie
↓↓	↑↑	↑↑	Hyperthyroïdie Iaire
↓↓	Nle	Nle	Hyperthyroïdie frustre
↓↓	Nle	↑↑	Thyrotoxicose à T3

Autres causes d'hyperthyroïdies

- Thyroïdite de De Quervain:

- IIaire à atteinte virale de la sphère ORL
- Etat inflammatoire dans un contexte grippal avec goitre douloureux, fièvre, VS↑, CRP↑et absence des auto-AC.
- Hyperthyroïdie suivie d'une hypothyroïdie avec guérison 2-3 mois après

- Thyrotoxicose factice:
  - Prise hormones thyroïdiennes dans un but amaigrissant
  - TSH↓; FT4, FT3↑; Tg↓
- Thyrotoxicose gestationnelle transitoire : (2% Gsse)

- Due à l'effet stimulant de l'HCG sur le récepteur de la TSH (homologie de structure avec la TSH) : agoniste faible du récepteur de la TSH
- Se manifeste au 1er trimestre (↑HCG) et régresse spontanément en 2ème partie de la gestation
- Absence d'auto-AC

- Hyperplasie thyroïdienne héréditaire et auto-immune: rare

Mutations activatrices génomiques du récepteur de la TSH

- Hyperthyroïdie centrale = secondaire: rare

- Adénome hypophysaire thyréotrope : FT4↑, TSH Nle ou ↑

2 - Hypothyroïdies

- Déficit en hormones thyroïdiennes
  - Par atteinte primitive de la glande thyroïdienne = hypothyroïdie périphérique ou primaire : TSH ↑ (90%)
  - Par atteinte hypothalamo-hypophysaire = hypothyroïdie centrale ou secondaire: TSH Nle ou ↓
- Prévalence: 0.5 – 2 %avec une incidence plus importante chez les ménopausées et les personne âgées
- Symtomatologie :
  - Touche l'enfant (RPM, RSP, crétinisme) ou l'adulte (auto-immune)
  - Asthénie
  - Prise de poids
  - Bradycardie
  - Constipation
  - Frilosité
  - Peau sèche et chute de cheveux
  - Dépression et diminution des aptitudes mentales

Hypothyroidie congénitale

- Parmi les maladies endocriniennes les plus fréquentes de l'enfant
- Conséquences fâcheuse sur le SNC : **intérêt du *dépistage néonatal***
- Etiologies:

- athyréose : absence du tissu thyroïdien (27%)
- ectopie de la thyroïde (50%)
- troubles congénitaux de l'hormonogénèse (mutations de gènes codant pour: récepteur TSH, Tg, TPO, transporteur d'iode) : 15%

Dépistage néonatal : 3ème et 7 ème j

- Prélever une goutte de sang au niveau du talon du bébé que l'on dépose sur du papier buvard
- Dosage de la TSH
  - TSH < 10 mU/l: enfant indemne
  - 10 Mu/l <TSH < 20 mU/l: re-dosage de la TSH+FT4
  - TSH > 20mU/l: hypothyroïdie à confirmer par un 2ème dosage sérique

Hypothyroïdies auto-immunes

- **Thyroïdite de Hashimoto:** La plus fréquente des maladies auto-immune
- Survient à tout âge
- Plus fréquent chez la femme
- Goitre ferme irrégulier parfois peu douloureux : infiltration lymphocytaire de la thyroïde avec destruction des follicules juxtaposés
- Auto-AC: anti-TPO+++, anti-Tg, anti-TSH
- Évolution fréquente vers l'hypothyroïdie définitive

- **Thyroïdite silencieuse du post-partum** : (6% Gsse)
- processus auto-immun avec infiltrat lymphocytaire intra-thyroïdien et production d'anticorps anti-thyroïdiens dirigés contre la **TPO.**
- petit goitre diffus et une concentration élevée d'anticorps **anti-TPO**
- Hyperthyroïdie transitoire suivie d'hypothyroidie ou hypothyroidie seule vers le 2ème trimestre
- AC antithyroïdiens positifs dans 90% des cas
- Hypothyroïdie souvent transitoire , récidivante (40%), définitive (20%)

Autres causes d'hypothyroïdie

- **Syndrome de T3 basse:**

Défaut de synthèse ou d'action de désiodase : TSH↑, FT4↑, FT3↓

- **Hypothyroïdies iatrogènes:**

irathérapie, radiothérapie cervicale (KC larynx), thyroïdectomie, surcharge iodée (amiodarone), antithyroïdiens de synthèse, lithium, interféron

- **Syndrome de résistance généralisé aux HT** : rare
  - mutation du récepteur de T3
- **Hypothyroïdie centrale**: rare

- déficit en TSH associée à d'autres déficits hypophysaires
- Pas de goitre
- Pas d'infiltration cutanéo-muqueuse de type myxoedèmateuse
- TSH Nle (rarement abaissée) inadaptée au taux bas de fT4
- intérêt du test à la TRH —> **négatif**
- FT4↓

3 - Cancers thyroïdiens

- Rares (1% des tumeurs malignes)
- 03 types:
  - cancers différenciés (papillaires 80 % ou folliculaires 10%). bon pronostic
  - cancers indifférenciés ou anaplasiques (1%). mauvais pronostic
  - cancers médullaires (5%) tumeurs des cellules C. mauvais pronostic.

Clinique:

- Souvent nodule isolé
- augmentation du volume d'un goitre déjà connu ou modification de la voix

Diagnostic:

- calcitonine: Kc médullaire
- Tg : suivi thérapeutique Kc à cellules différenciées
- ACE: Kc thyroïdien de façon non spécifique

Exploration et surveillance des maladies thyroïdiennes

	Exploration initiale	Enquête étiologique	Suivi
Goitre simple	TSH	-	-
Nodule isolé	TSH, (CT*)	-	-
Hypothyroïdies	TSH, (T4L)	Ac anti TPO, (iodurie)	TSH
Hyperthyroïdies	TSH, (T3 T4 libres)	Ac anti TPO, Ac anti RTSH, (iodurie, Tg, HCG)	T4L, TSH, Ac anti RTSH
Thyroïdites	TSH, VS, CRP	Ac anti TPO, (sérodiagnostics viraux)	TSH, CRP
Cancers différenciés de la thyroïde	TSH	-	TSH, Ac anti Tg, Tg
Cancer médullaire	TSH, CT	-	TSH, CT, ACE

*CT : calcitonine